



BREVE HISTORIA DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR: DESDE EL DESCUBRIMIENTO HASTA LA APLICACIÓN EN IMAGENOLOGÍA

Abstract

Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy is a high versatile analysis method which has contributed in different fields of scientific knowledge. Initially, its discovery as physical phenomenon caught notable interest. However, applications in chemistry and recently in medicine have had a deeper impact. In a historic context is important to recognize personal contributions of developers of this area of spectroscopy, which is still now generating theoretical and experimental knowledge.

Key words: NMR, nuclear magnetic resonance, history, Nobel Prize, protein structure, magnetic resonance imaging.

SHORT HISTORY OF NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE: FROM DISCOVERY TO IMAGING APPLICATION.

Resumen

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear es un método de análisis sumamente versátil que ha revolucionado distintas áreas del conocimiento. Inicialmente, su descubrimiento como fenómeno físico causó un notable interés. Sin embargo, ha sido su aplicación en la química y recientemente en la medicina lo que ha impactado en mayor medida. En un contexto histórico es importante reconocer las contribuciones de los forjadores de esta rama de la espectroscopía, que a la fecha se mantiene a la vanguardia en la generación de conocimiento teórico y experimental.

Palabras clave: RMN, resonancia magnética nuclear, historia, Premio Nobel, estructura de proteínas, imágenes por resonancia magnética.

^a Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Departamento de Química analítica, México.

^b Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Departamento de Química analítica. Catedrática CONACYT- UANL, México.

* Autora para correspondencia:
alma.saucedoyn@uanl.edu.mx

Autoras: Noemí Waksman Minsky^a y Alma Saucedo Yáñez^{b*}



BREVE HISTORIA DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR: DESDE EL DESCUBRIMIENTO HASTA LA APLICACIÓN EN IMAGENOLOGÍA

El espín nuclear

A mediados de los años 20 del siglo XX, el modelo atómico propuesto por Bohr y Sommerfield, estaba aún lejos de explicar las observaciones experimentales hechas por los espectroscopistas. Para nadie era claro a qué fenómeno físico se debía la generación de dobletes y tripletes en los espectros de emisión atómica y más desconcertante aún era el hecho de que en presencia de un campo magnético intenso, inclusive el átomo de hidrógeno, el elemento químico más sencillo, produce un espectro con un patrón de líneas múltiples diferente al observado a campos magnéticos más débiles. Estas variaciones no esperadas en las líneas espectrales, conocidas como efecto Zeeman anómalo, hacían evidente que era necesario incluir un parámetro adicional en el modelo atómico que resolviera estas inconsistencias. En 1922, Wolfgang Pauli sugirió el uso de números semi-enteros ($1/2, 3/2$, etc.) como números cuánticos magnéticos para explicar la multiplicidad y en 1924, antes de que el espín electrónico fuera descubierto, propuso que sería necesario considerar la existencia del momento angular de espín en el núcleo atómico para poder interpretar las líneas espectrales [Pauli W., 1924]. Hacia 1925, Pauli formuló el famoso Principio de Exclusión que entre otras implicaciones, suponía que era necesario un número cuántico adicional a los ya conocidos (principal, acimutal y magnético) para explicar la multiplicidad espectroscópica [Pauli W., 1925]. El desarrollo teórico de este nuevo número cuántico para el electrón fue realizado por Samuel Goudsmit y George Uhlenbeck al demostrar que la inclusión del momento angular de espín electrónico en el modelo atómico explicaba la dispersión de ciertas líneas anormales. Sin embargo, fue hasta 1927 cuando la existencia del espín en el núcleo atómico fue demostrada por David Denissen, con este descubrimiento fue posible finalmente explicar el comportamiento anómalo de las líneas espectrales del hidrógeno y los demás elementos. De esta manera, el análisis de las líneas espectrales se volvió una forma de determinar experimentalmente el espín nuclear. La contribución relevante para el desarrollo de la teoría atómica que realizó Wolfgang Pauli mereció el reconocimiento a través del Premio Nobel de Física en 1945 "por el descubrimiento del Principio de Exclusión, también llamado Principio de Pauli".



Wolfgang Pauli, Premio Nobel de Física en 1945. Fotografía tomada de Biografías y Vidas. Wolfgang Pauli [en línea]:< <https://www.biografiasyvidas.com/biografia/p/pauli.htm>> [Consulta: 16 ago. 2017].



Revelando las propiedades magnéticas del núcleo

Las aportaciones al desarrollo de la teoría atómica hechas por Bohr, Sommerfield, Pauli, Heisenberg, de Broglie, Dirac, Schrödinger, entre muchos otros destacados científicos, fue la pauta que dirigió los trabajos de investigación en otras áreas de la física. En particular, el interés por medir las propiedades magnéticas de los cristales llevó al desarrollo de osciloscopios de gran precisión para evaluar la frecuencia de precesión de sistemas atómicos sometidos a campos magnéticos intensos. Hacia 1930 Isidor Isaac Rabi, tenía como principal línea de investigación la detección y la medición de estados de rotación únicos de átomos y moléculas en sólidos cristalinos, con la finalidad de determinar el momento magnético de los núcleos. Este procedimiento era realizado ingeniosamente al utilizar el principio de resonancia mediante la aplicación de oscilaciones electromagnéticas a la frecuencia de Larmor (la frecuencia de precesión) del sistema cristalino bajo estudio en presencia de un campo magnético intenso. Rabi utilizaba un electroimán de 0.2 Tesla y un oscilador de radiofrecuencias de 3.5 MHz, y hacía fluir un "haz molecular" de compuestos iónicos, como LiCl. Durante el experimento el campo de radiofrecuencias era mantenido a frecuencia constante y se hacía variar el campo magnético al cambiar la corriente [Rabi, 1934]. Estos experimentos permitieron que Rabi y su grupo de trabajo reportaran el momento magnético de los protones, descubrimiento que adicionalmente conllevó a la deducción del momento magnético del neutrón [Kellogg, 1936]. Adicionalmente, en 1938, observó por primera vez las transiciones de resonancia del litio y cloro, en LiCl, que eran inducidas entre los niveles de energía que correspondían con las diferentes orientaciones del espín nuclear en presencia de un campo magnético intenso y constante [Rabi, 1938]. Por sus aportaciones para el descubrimiento de la resonancia magnética del

núcleo Isidor Isaac Rabi fue distinguido con el Premio Nobel en 1944 "por su método de resonancia para el registro de las propiedades magnéticas del núcleo atómico".



Isidor Isaac Rabi, Premio Nobel de Física en 1944. Fotografía reproducida con autorización de https://en.wikipedia.org/wiki/Isidor_Isaac_Rabi.

Eduard M. Purcell, Premio Nobel de Física en 1952. Fotografía reproducida con autorización de https://en.wikipedia.org/wiki/Edward_Mills_Purcell-m-purcell.html.

Ondas de radio y campos magnéticos

A finales de 1945, Eduard M. Purcell en la Universidad de Harvard, observó por primera vez una transición de resonancia de los átomos de hidrógeno presentes en un material sólido. Purcell y sus colaboradores trabajaban con casi un litro de parafina, a la que irradiaban con ondas electromagnéticas a una frecuencia de 30 MHz al mismo tiempo que aplicaban un campo magnético fuerte y constante,



que posteriormente hacían variar lentamente hasta alcanzar un pico de absorción que tenía una magnitud 20 veces mayor que la señal del ruido. Las condiciones controladas de este procedimiento les permitieron medir con precisión el momento magnético del protón, por lo que de acuerdo con sus resultados este método podría ser utilizado para hacer mediciones precisas de la magnitud del momento magnético de la mayoría de los núcleos moderadamente abundantes y de la relación giromagnética. Adicionalmente, también proponían que el método desarrollado se convertiría en una alternativa para estudiar el acoplamiento espín-red, que está relacionado con el tiempo requerido para establecer el equilibrio térmico del sistema y la diferencia de poblaciones entre los niveles de energía. [Purcell, 1946].



Felix Bloch, Premio Nobel de Física en 1952. Fotografía tomada de Biografías y Vidas. *Felix Bloch* [en línea]:< http://www.biografiasyvidas.com/biografia/b/bloch_felix.htm> [Consulta: 1 feb 2017].

En esa misma época, de forma simultánea, pero independiente, Felix Bloch en la Universidad de Stanford aplicó el método de inducción nuclear al estudio de las propiedades magnéticas de los protones del agua en estado líquido. Sus experimentos dejaron ver que la frecuencia a la que los núcleos entraban en resonancia dependía del campo magnético que era aplicado, por lo que le fue posible calcular el valor de la constante giromagnética de ^1H y medir el momento magnético de los núcleos con una precisión nunca antes vista. Bloch demostró que al aplicar un campo magnético constante en la dirección z (B_z) e inducir mediante la aplicación de voltaje un campo magnético oscilante en la dirección x , la polarización originalmente paralela a B_z precesaría alrededor del eje z a la

frecuencia de Larmor. También propuso que este decaimiento de la inducción podría ser fácilmente detectado al utilizar una bobina receptora en el eje y [Bloch, 1946]. A la fecha, los espectrómetros de RMN están basados en la detección experimental de la inducción nuclear que fue propuesta por Bloch en 1946.

Era evidente que las observaciones de E. M. Purcell y F. Bloch se debían al mismo fenómeno, al que éste último denominó *Resonancia Magnética Nuclear* (RMN por sus siglas en español o NMR por sus siglas en inglés). La relevancia de sus trabajos y la demostración de que fueron realizados de forma independiente, los hizo merecer y compartir el Premio Nobel de Física de 1952 por "su desarrollo de nuevas formas y métodos para las mediciones de precisión magnética nuclear".

Estructura molecular en disolución y estado sólido

El descubrimiento de la RMN, que pudo haberse quedado en una curiosidad de la física nuclear, alcanzó otra dimensión cuando se demostró que la frecuencia de resonancia de los protones era modificada por el ambiente químico de los núcleos —el desplazamiento químico (δ) había hecho su aparición—. Cuando en 1951 J. Arnold, S. Dharmatti y M. Packard (quien había sido alumno de F. Bloch años atrás) en la Universidad de Stanford, aplicaron el experimento recientemente descubierto de la RMN al estudio de las propiedades espectroscópicas del etanol, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ (una molécula con tres tipos de tipos distintos de protones), quedó demostrado el potencial de la nueva técnica en el

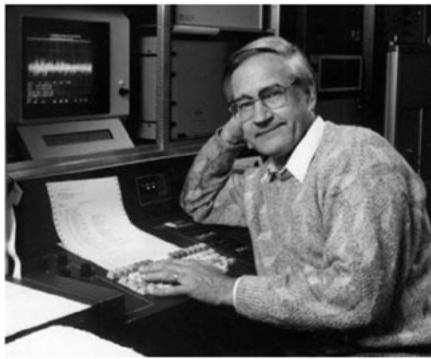


mundo de la química: el espectro de RMN del etanol mostró tres tipos de señales, cada una de ellas generada por los tres tipos de protones con ambiente químico disímil y cuya intensidad era proporcional al número de protones presentes en la molécula [Arnold, 1951]. Posteriormente, con la aplicación de campos magnéticos más intensos y haciendo girar al tubo contenedor de la muestra, se observó que estas señales estaban formadas por una estructura aún más fina; estas señales tenían multiplicidad y la separación entre ellas era constante por lo que fue posible establecer la conectividad entre los núcleos a través del acoplamiento escalar (denotado como J), que es originado por la interacción del espín nuclear con los espines de los electrones de enlace.

Al mismo tiempo, tal como ocurrió con la RMN en disolución, también fueron desarrollados métodos para el estudio de sistemas en estado sólido. En 1948, se observó por primera vez una señal bien definida como el resultado de la interacción dipolo-dipolo de las moléculas de agua cristalizadas en $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, para el cual inclusive fue medida la distancia entre protones, 1.58 Å. [Pake G. E., 1948]. Sin embargo, pronto fue evidente que en moléculas sólidas con un mayor número de átomos de hidrógeno, la interacción dipolar entre núcleos vecinos y la anisotropía del desplazamiento químico producen un ensanchamiento de la señal que impide hacer cualquier tipo de observación. Para eliminar la interacción dipolo-dipolo, se propuso hacer girar a la muestra a una velocidad de varias decenas de kHz con un ángulo de 54.7°, con respecto al campo magnético del espectrómetro [Andrew E. R., 1958]. La combinación del giro y este "ángulo mágico", ahora son conocidos como MAS (Ángulo mágico de giro). Más tarde el diseño de secuencias de pulsos permitió la supresión de las señales remanentes e hizo posible obtener espectros de RMN de alta resolución en estado sólido.

Confluencia entre teoría y tecnología

Hoy en día la RMN, ya sea en disolución o en estado sólido, es una de las técnicas más poderosas en la química moderna y se ha convertido en una herramienta invaluable que hace posible la descripción a nivel atómico de la estructura de las moléculas, la interacción entre ellas y la dinámica de su conformación. Sin embargo, la aplicación de la RMN para el estudio estructural de moléculas complejas no fue inmediata. En la RMN de hidrógeno, ^1H -RMN, las señales se dispersan normalmente en una ventana espectral de 10 a 12 partes por millón (ppm); si se considera que cada uno de los átomos de hidrógeno no equivalentes presentes en una molécula genera una señal, es evidente que al incrementar el número de hidrógenos presentes la asignación de señales se dificulta. Por ejemplo, si consideramos que algunas moléculas orgánicas contienen varias decenas de átomos de hidrógeno entonces será muy probable que algunos de ellos tengan la misma frecuencia de resonancia y en consecuencia presenten señales con el mismo desplazamiento químico, ocasionando un problema de superposición de tal magnitud que hará prácticamente imposible la identificación y asignación de las mismas. Adicionalmente, hay otra importante cuestión a tratar relacionada con la baja sensibilidad de la técnica, ya que para tener señales de RMN claramente observables en el espectro es necesario contar con una cantidad considerable de la sustancia a analizar y eso no siempre es posible. Para resolver estos problemas, a la par del desarrollo tecnológico que permitió generar campos magnéticos cada vez más intensos -desde los 60 MHz iniciales del primer equipo comercializado hasta un 1 GHz en unos pocos de los equipos actuales- fue necesario un cambio en la obtención de los espectros de ^1H -RMN.



Richard Ernst, Premio Nobel de Química en 1991. Fotografía tomada de Biografías y Vidas. *Richard Ernst* [en línea]:<http://www.biografiasyvidas.com/biografia/e/ernst_richard.htm> [Consulta: 4 ago. 2016].

A mediados de la década de los sesenta, Richard Ernst y Weston Anderson quienes trabajaban para la compañía Varian, ubicada en Palo Alto California en EUA, reemplazaron el barrido lento de frecuencias por pulsos cortos de alta intensidad, de modo que en lugar de obtener el registro paulatino de cada una de las señales de resonancia de la molécula obtuvieron el decaimiento simultáneo de todas las resonancias de cada uno de los núcleos de protón de la molécula (*FID, Free Induction Decay, Decaimiento Libre de la Inducción*). Para la conversión de la información registrada en el FID a las ya familiares señales de resonancia, emplearon la Transformada Fourier que permitió cambiar un registro de decaimiento en función del tiempo, a una señal de resonancia en función

de frecuencias [Ernst R. R., 1966]. Este procedimiento que revolucionó a la RMN permitió obtener múltiples espectros acumulados y aumentó significativamente la sensibilidad de la técnica mejorando la relación señal/ruido respecto a la adquisición en modo de onda continua que se realiza con sólo un barrido. Sin embargo, esta nueva forma de obtención de datos implicaba un arduo trabajo de análisis matemático que, inclusive, era un reto para las computadoras de la época. La solución había sido planteada pero resolverla de forma rutinaria aun no era posible, habría que esperar casi una década para que la nueva tecnología en materia de cómputo lo consiguiera.

Fue también en la década de los setentas cuando el mismo R. Ernst, ahora en el Instituto Federal de Tecnología de Zurich (ETH-Z, Suiza), habría de hacer otra gran aportación a la RMN inspirada en los postulados propuestos inicialmente por J. Jenner en 1971. Aplicando un tren de pulsos de radiofrecuencia, Ernst consiguió obtener espectros en dos dimensiones con alta resolución, en donde las señales observadas eran consecuencia de la correlación del acoplamiento químico entre los núcleos de hidrógeno [Aue W. P, 1976]. Estos experimentos de correlación espectroscópica fueron el punto de partida para el análisis de la estructura tridimensional de moléculas cada vez más complejas y de las interacciones dinámicas con el disolvente, con otras moléculas, con iones, así como también para el estudio de la cinética de las reacciones químicas. Más aún, su trabajo fue el principio para el desarrollo de la Resonancia Magnética de Imágenes (RMI), que aplicada a la medicina se ha convertido en una herramienta muy útil de diagnóstico clínico no invasivo para un sin número de patologías.

Por el impacto y alcance de sus trabajos Richard Ernst fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1991 "por sus contribuciones al desarrollo de la metodología de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) de alta resolución" (The Nobel Prize in Chemistry, 1991).



La era de las macromoléculas

En la misma época en la que Ernst hacia sus magníficas aportaciones a la RMN en el ETH-Z, había ahí otro grupo de investigación en RMN liderado por Kurt Wüthrich en el que los esfuerzos estaban centrados en determinar la estructura tridimensional de biomoléculas en disolución. En 1969, Wüthrich regresó a Suiza después de realizar una estancia posdoctoral en la Universidad de Berkley (EUA) aplicando RMN y RPE (Resonancia Paramagnética Electrónica) para la descripción de la hidratación de complejos metálicos. En Estados Unidos también había colaborado durante dos años en los Laboratorios Telefónicos Bell (EUA), en donde hizo estudios de estructura y dinámica

de proteínas utilizando uno de los primeros espectrómetros superconductores de RMN [Wüthrich K., 2003]. A partir de 1976, con el trabajo conjunto realizado por G. Wagner y M. Williamson entre otros investigadores, comenzaron a diseñar nuevos experimentos de RMN en dos dimensiones tales como el COSY (COrelation SpectroscopY, en donde se observa la correlación homonuclear ^1H - ^1H a través del acoplamiento escalar), SECSY (Spin Echo Correlation SpectroscopY, proporciona información similar al experimento COSY con menor resolución pero con la enorme ventaja de generar espectros en archivos de menor tamaño, por lo que resultaba muy útil en la época en la que era una limitante el almacenamiento de la información en los equipos de cómputo), FOCSY (Fold-Over Corrected SpectroscopY, también similar al SECSY pero con mejor sensibilidad y resolución), NOESY (Nuclear Overhauser Efect SpectroscopY, en donde se observa la correlación homonuclear ^1H - ^1H a través del acoplamiento dipolar). A la par, fue necesario desarrollar nuevos algoritmos para la interpretación estructural de estos datos para que permitieran realizar la determinación de la estructura por geometría de distancias. Entre estos datos destacaba la identificación de las señales debidas al Efecto Nuclear Overhauser (NOE, Nuclear Overhauser Effect) como el parámetro más importante de RMN, que sin ambigüedad proporciona información sobre la estructura tridimensional de macromoléculas. En 1977 fue obtenido el primer espectro en 2D para una proteína. Sin embargo, fue necesario esperar una década para que por primera vez se reportara la estructura tridimensional de una proteína a partir de datos derivados de los espectros de RMN y todavía esperar cinco años más para obtener una estructura de mayor calidad. La proteína estudiada por el grupo de K. Wüthrich fue la BPTI (Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor, una molécula de 58 aminoácidos que forma tres puentes disulfuro) [Wagner G., 1987], cuya estructura tridimensional se encuentra depositada en el *Protein Data Bank* (<http://www.rcsb.org>) con el código de acceso 1PIT. Posteriormente, la similitud entre las estructuras obtenidas por RMN y por difracción de rayos X demostraron la confiabilidad de la resonancia en la determinación estructural de biomoléculas [Schiffer C. A., 1994]. Finalmente, cuando se realizó la elucidación estructural de proteínas que no podrían ser cristalizadas, como es el caso de los priones [Riek R., 1996], la RMN emergió como una herramienta valiosa en el campo de la biología estructural.



Kurt Wüthrich, Premio Nobel de Química en 2002. Fotografía tomada con autorización de <http://www.wuthrich-group.ethz.ch/Pictures/portrait-gallery2.html>. Copyright Kurt Wüthrich ETH Zürich.



Las contribuciones de K. Wüthrich lo hicieron merecedor del Premio Nobel de Química en el año 2002 por "su desarrollo de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear para la determinación de la estructura tridimensional de macromoléculas biológicas en disolución" (The Nobel Prize in Chemistry, 2002).

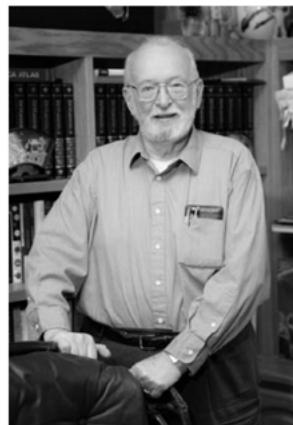
Más dimensiones

La repercusión de los trabajos Richard Ernst y Kurt Wüthrich en el desarrollo de secuencias de pulsos diseñadas para obtener espectros en dos dimensiones (2D-RMN) sirvió como pivote para la generación de nuevos experimentos. Pronto fue vidente que este principio podía ser extendido a más dimensiones, sin embargo, nuevamente la generación de experimentos en tres (3D-RMN) y cuatro (4D-RMN) dimensiones debería esperar a que la capacidad de cómputo y almacenamiento de los procesadores hiciera factible el manejo de grandes cantidades de datos.

La RMN "n" dimensional (nD-RMN) tendría oportunidad de aplicación en la química estructural de biomoléculas. Ya que ante la factibilidad de obtener proteínas enriquecidas isotópicamente con ^{13}C y ^{15}N (mediante la aplicación de métodos de biología molecular) y de reducir los problemas de sobreposición de señales en moléculas de gran tamaño aumentando la dimensionalidad de los espectros, a finales de 1980 y principios de 1990 fueron desarrolladas múltiples secuencias de pulsos 3D basadas en las combinaciones de experimentos en 2D o por la generación de experimentos de resonancia triple, así como también experimentos en 4D. Posteriormente, en los últimos quince años han sido diseñadas secuencias en 5D, 6D, 7D e inclusive en 8D, ya que en paralelo han tenido lugar la mejora tecnológica de los sistemas de cómputo y el desarrollo de sondas más sensibles específicamente creadas para el registro de experimentos multidimensionales.

De frecuencias a pixeles

También en la década de los setenta, específicamente hacia 1973 el químico Paul Lauterbur, en la Universidad de Nueva York, había desarrollado y aplicado un método de RMN para obtener imágenes bidimensionales y tridimensionales de objetos macroscópicos. El método se basaba en la aplicación de RMN de alta resolución con gradientes rotatorios de campo magnético para identificar secciones de volumen en estos objetos. Haciendo experimentos con H_2O , D_2O y disoluciones de MnSO_4 , en un equipo de 60 MHz con un gradiente de campo magnético de 700 G/cm, demostró que era posible generar imágenes a partir de las diferencias en el tiempo de relajación longitudinal (T_1 , es el tiempo que requiere el sistema para regresar al equilibrio después de una perturbación y también es conocido como tiempo de relajación espín-red) de los protones, sugiriendo que las variaciones en el contenido de agua y los valores diferentes de T_1 en los tejidos biológicos deberían permitir la generación de imágenes a partir de la señal de resonancia de las moléculas de agua [Lauterbur P., 1973]. Lauterbur llamó zeugmatografía a esta nueva



Paul Lauterbur, Premio Nobel de Medicina en 2003. Fotografía facilitada por la Universidad de Illinois, Urbana-Champaign.



técnica (del griego *zeugma*, “*lo que sirve para unir*”), sin embargo, este nombre pronto fue desplazado por Resonancia Magnética de Imágenes (RMI).

En ese mismo año, 1973, de forma independiente Peter Mansfield en la Universidad de Nottingham descubrió que después de aplicar un pulso de radiofrecuencia de 90° con el uso posterior de gradientes de campo magnético, se producían señales que podrían ser analizadas para proporcionar información espacial.

Sus experimentos fueron la primera demostración de la ‘difracción’ de un sólido vista a través de la RMN, ya que trabajó con alcanfor a temperatura ambiente. En este experimento, fueron apiladas laminillas de alcanfor de 1mm de ancho en la sonda del espectrómetro de RMN y posteriormente irradiadas con un gradiente perpendicular de campo magnético. Mansfield y colaboradores, midieron la señal transiente de RMN generada al aplicar un pulso de radio frecuencia. La interferencia de los picos, similar a la observada en un experimento de difracción de rayos X, después de aplicar una transformada de Fourier revelaba las capas superpuestas de la muestra de alcanfor. Con este diseño experimental, Mansfield propuso que este método podría ser útil a nivel macroscópico para obtener datos de microscopía en sistemas biológicos regularmente estructurados, tal como la membrana celular [Mansfield P., 1973]. Posteriormente, en una serie de interesantes e ingeniosas publicaciones desarrolló una secuencia para obtener imágenes eco-planares con un solo disparo de radiofrecuencia a la par de que generó los algoritmos necesarios para convertir a pixeles las señales registradas. De esta manera Mansfield hizo posible la obtención por primera vez de la imagen seccional de un dedo humano *in vivo*, con un detalle anatómico considerable particularmente en la regiones de tejido blando [Mansfield P., 1977].

Un avance significativo y fundamental para la obtención de imágenes por RMN, fue realizado nuevamente por R. Ernst, quien junto con A. Kumar y D. Welti, desarrollaron una técnica basada en la aplicación de una secuencia de pulsos de gradientes de campo magnético durante el decaimiento libre de la inducción. La imagen en dos o tres dimensiones se obtiene directamente al aplicar la transformada de Fourier, con la ventaja combinada de la alta sensibilidad y el bajo costo computacional. El principio de la RMI es la aplicación de gradientes lineales de campo magnético en diferentes direcciones y la consecuente detección de la señal de decaimiento de una serie de experimentos, basados en las propuestas de Peter Mansfield y Paul Lauterbur. El conjunto de las señales en cada uno de los espectros es en realidad una función de distribución del núcleo, que depende de la intensidad del campo magnético local y que permite generar una proyección en 3D de la densidad del espín nuclear sobre los ejes en los cuales el gradiente lineal de campo magnético fue aplicado. Al obtener un número suficiente de proyecciones en los diferentes ejes es posible reconstruir parcialmente la función de densidad de espín para obtener una imagen en 2D o 3D [Kumar A., 1975]. Este método es el que se aplica actualmente en los equipos médicos para el análisis por RMI.



Peter Mansfield, Premio Nobel de Medicina en 2003. Créditos de la fotografía: Anne-Katrin Purkiss, Wellcome Images. Copyrighted work available under Creative Commons by-nc-nd 4.0. <http://wellcomeimages.org/indexplus/page/Prices.html>



El largamente esperado reconocimiento a la resonancia magnética de imágenes llegaría cuando el trabajo independiente realizado por Peter C. Lauterbur y Peter Mansfield los hizo merecedores del Premio Nobel de Medicina en 2003 "por sus descubrimientos relacionados con la resonancia magnética de imágenes" (The Nobel Prize in Medicine, 2003).

Corolario

Los estudios realizados con resonancia magnética nuclear tanto en física, química como medicina han sido de tal magnitud que a lo largo de los años han sido distinguidos en cinco ocasiones con el Premio Nobel (1944 y 1952 en Física, 1991 y 2002 en Química, y 2003 en Medicina). El interés por la RMN va desde conceptos teóricos fundamentales de la naturaleza atómica y el estudio conformacional de las moléculas hasta la aplicación cotidiana como herramienta de diagnóstico clínico en la práctica hospitalaria. Si bien en esta última etapa la RMN ha perdido lo nuclear para asociar la inocuidad de la obtención de una de una imagen por RMI, no debe de perderse nunca de vista que en el aspecto más fundamental la RMN es una técnica espectroscópica que estudia la interacción de la energía con la materia sin importar el origen de ésta.

Agradecimientos

Programa PAICYT-UANL 2018 Clave CN655-18.

Referencias

- Andrew, E. R., Bradbury A., Eades R. G. (1958). Nuclear magnetic resonance spectra from a crystal rotated at high speed. *Nature*, 182, 1659.
- Arnold J. T., Dharmatti S. S., Packard M. E. (1951). Chemical effects on nuclear induction signals from organic compounds. *Journal of Chemical Physics*, 19, 507.
- Aue W. P., Bartholdi E., Ernst R. R. (1976). Two-dimensional spectroscopy. Application to nuclear magnetic resonance. *Journal of Chemical Physics*, 64, 2229-2246.
- Bloch F., Hansen W. W., Packard M. (1946). Nuclear Induction. *Physical Review*, 69, 127.
- Ernst R. R., Anderson W. A. (1966). Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Review of Scientific Instruments*, 37, 93-102.
- Kellogg J. M., Rabi I. I., Zacharias J. R. (1936). Gyromagnetic Properties of the Hydrogens. *Physical Review*, 50, 472-481.
- Kumar A., Welti D., Ernst R. R. (1975). NMR Fourier Zeugmatography. *Journal of Magnetic Resonance*, 18, 69-83.
- Mansfield, P. (1973). NMR 'diffraction' in solids? *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 6, L422-L426.
- Mansfield, P., Maudsley, A. A. (1977). Medical imaging by NMR. *British Journal of Radiology*, 50, 188-194.
- Lauterbur P. C. (1973). Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242, 190-191.
- Pake, G. E. (1948). Nuclear resonance absorption in hydrated crystals: fine structure of the proton line. *Journal of Chemical Physics*, 16, 327-336.
- Pauli W. (1924). Zur Frage der theoretischen Deutung der Satelliten einiger Spektrallinien und ihrer Beeinflussung durch magnetische Felder. *Naturwissenschaften* 12, 741-743.



- Pauli W. (1925). Über den Zusammenhang des Abschlusses der Elektronengruppen im Atom mit der Komplexstruktur der Spektren. *Zeitschrift für Physik* 31, 765-783.
- Purcell E. M., Torrey H. C., Pound R. V. (1946). Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review*, 69, 37-38.
- Rabi I. I., Kellogg J. M. B., Zacharias J. R. (1934). The magnetic moment of the proton. *Physical Review*, 46, 157-163.
- Rabi I. I., Zacharias J. R., Millman S., Kusch P. A new method of measuring nuclear magnetic moment. (1938). *Physical Review*, 53, 318.
- Riek R., Hornemann S., Wider G., Billeter M., Glockshuber R., Wüthrich K. (1996). NMR structure of the mouse prion protein domain PrP(121-231). *Nature*, 382, 180-182.
- Schiffer C. A., Huber R., Wüthrich K., van Gunsteren W. F. (1994). Simultaneous refinement of the structure of BPTI against NMR data measured in solution and X-ray diffraction data measured in single crystals. *Journal of Molecular Biology*, 241, 588-599.
- Wagner G., Brawn W., Havel T. F., Sxhaumann T., Go N., Wüthrich K. (1987). Protein structures in solution by nuclear magnetic resonance and distance geometry. The polypeptide fold of the basic pancreatic trypsin inhibitor determined using two different algorithms, DISGEO and DISMAN. *Journal of Molecular Biology*, 196, 611-639.
- Wüthrich K. (2003). Kurt Wüthrich: biographical note. *Journal of Biomolecular NMR*, 27, 1-12.